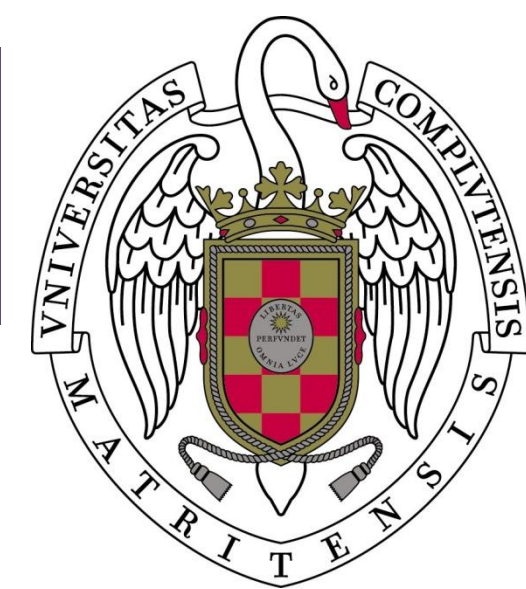


# MARCADORES TUMORALES: PRESENTE Y FUTURO

Autora: Laura Lavín de Juan  
Tutora: Margarita Fernández García de Castro



## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda enfermedad no transmisible de mayor impacto mundial, suponiendo el **14% de las muertes** que se producen cada año en el planeta. A pesar de los avances de las últimas décadas, es necesario mejorar las técnicas de diagnóstico, pronóstico, monitorización de terapias y detección de recidivas para disminuir la mortalidad de la enfermedad. Una de las vías más prometedoras para conseguirlo son los marcadores tumorales.

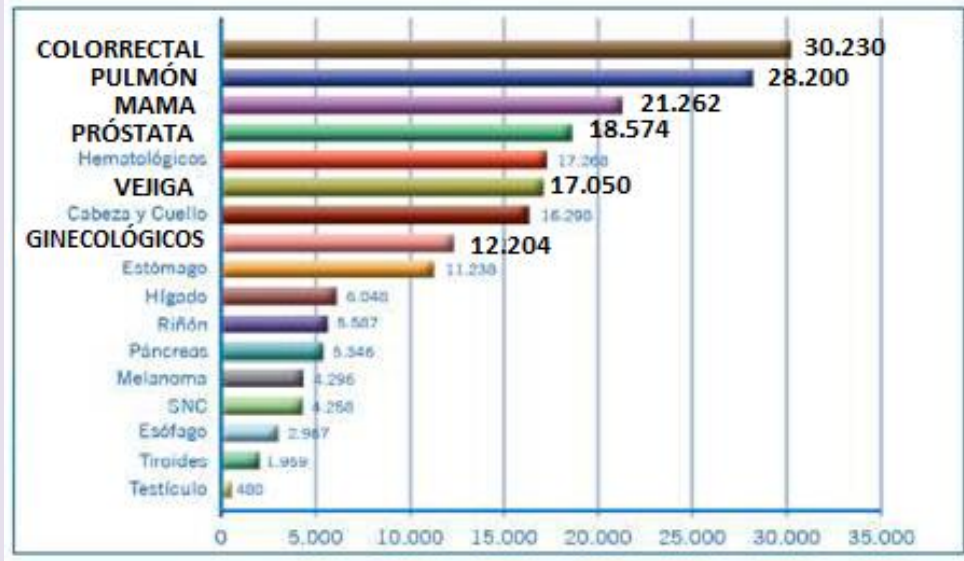
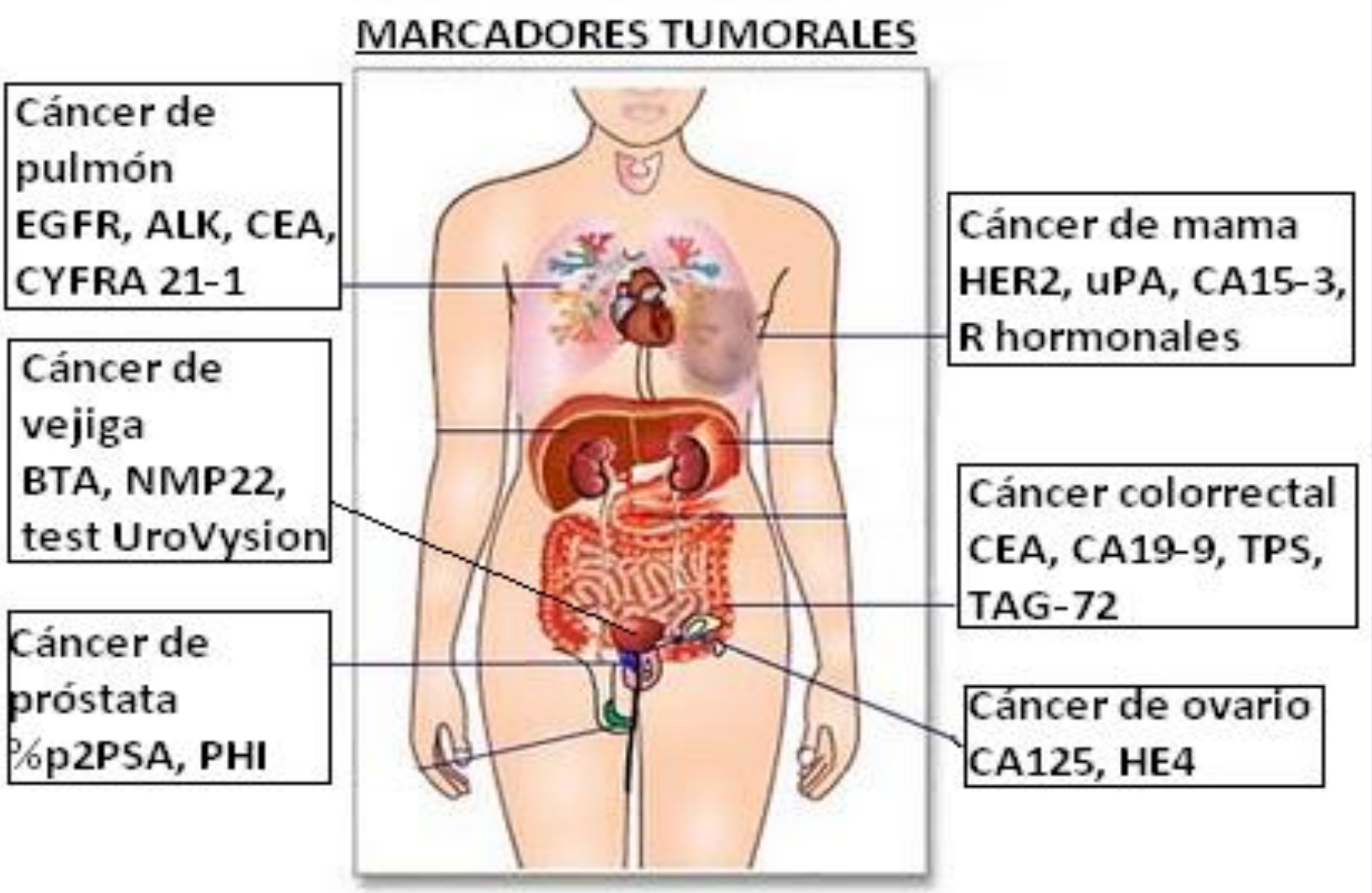


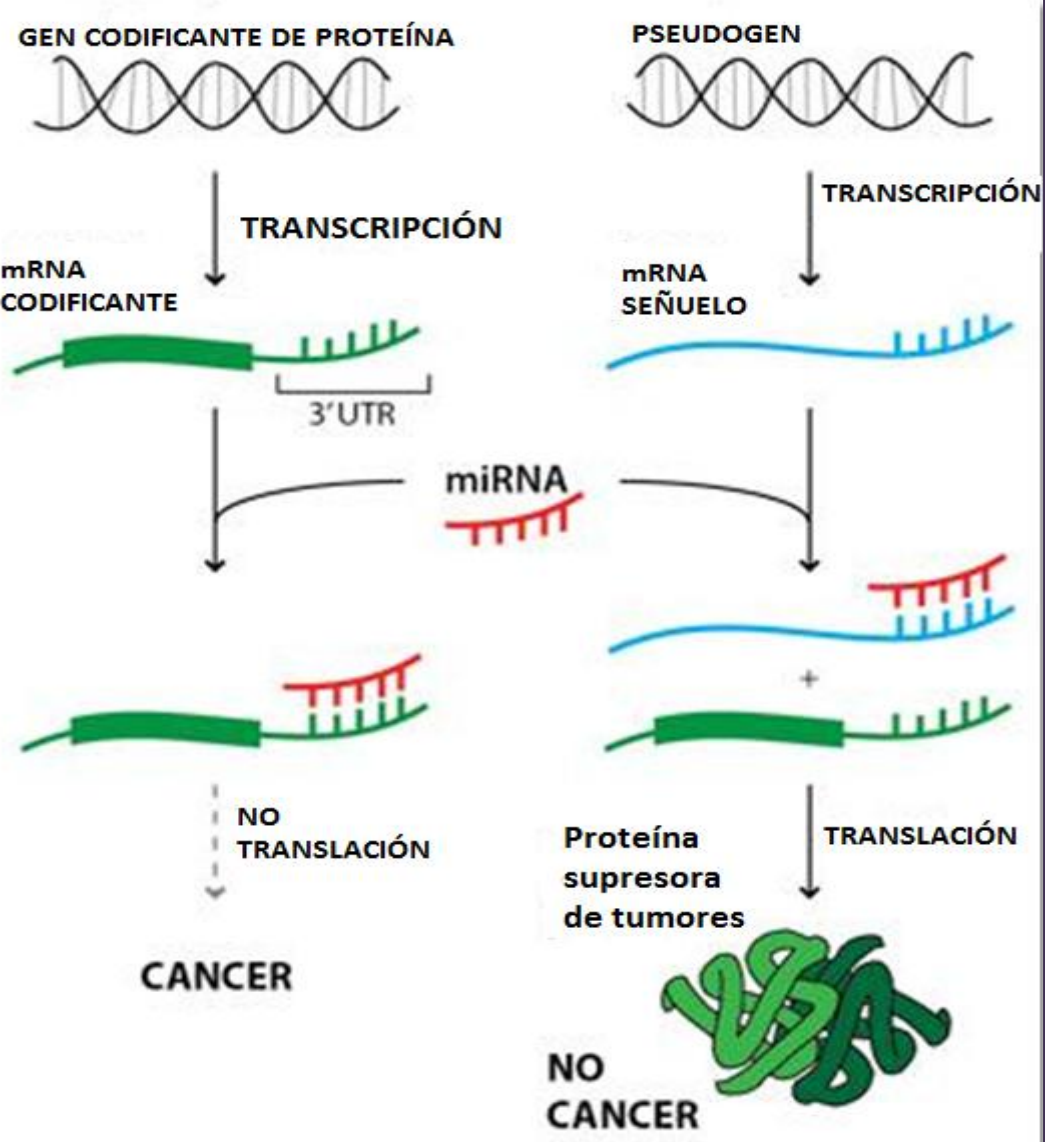
Gráfico 1. Incidencia del cáncer en España por tipo de tumor. Estimación por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) para el año 2015. Más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer.

**OBJETIVO:** análisis de los marcadores tumorales empleados actualmente en los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país y de aquéllos que podrían utilizarse en un futuro.



## MARCADORES TUMORALES: PERSPECTIVAS FUTURAS

### MICRO RNAs



Los MiRNAs son RNAs no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional interactuando con sus mRNAs diana degradándolos o inhibiendo la traducción. La expresión de muchos miRNAs (**miRNAs oncológicos**) está alterada cuando hay un cáncer, por lo que presentan gran potencial como marcadores tumorales.

Figura 3. Papel de los MiRNAs. Harvard Medical School.

## DNA CIRCULANTE: BIOPSIAS LÍQUIDAS

Las concentraciones de DNA circulante son mayores en pacientes con cáncer, y una fracción del mismo procede directamente del tumor (diferenciable por la presencia de mutaciones). Los fragmentos de este DNA son detectables en sangre y muy específicos, por lo que pueden sustituir a las biopsias de tejido y constituir marcadores tumorales precisos. Aunque se requieren más investigaciones, el análisis de DNA tumoral circulante posee un elevado potencial para mejorar el diagnóstico, monitorización y detección de recidivas en pacientes con cáncer. En un futuro, esta técnica podría permitir un diagnóstico más temprano y un mejor manejo de la enfermedad.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### MARCADORES TUMORALES: PRESENTE

Los marcadores tumorales son sustancias secretadas por células cancerosas o por células sanas en respuesta al cáncer. En su mayoría son de naturaleza proteica, y se encuentran aumentadas en caso de que exista un tumor. Son apreciables en fluidos corporales (**marcadores tumorales humorales**) o bien en tejidos (**marcadores tumorales tisulares**), siendo de utilidad en la detección, diagnóstico y manejo de múltiples tipos de cáncer. Se emplean una veintena en la práctica clínica, generalmente como complemento de otras técnicas de diagnóstico ya que ninguno reúne todas las características del marcador tumoral ideal.

Figura 1. Características del marcador tumoral ideal.

Alta especificidad	Alta sensibilidad	Largo tiempo de permanencia	Correlación niveles-grado tumor	Muestras fáciles de obtener	Ensayos sencillos y baratos	Vida media corta
--------------------	-------------------	-----------------------------	---------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	------------------

Tabla 1. Marcadores tumorales más utilizados en la práctica clínica.

CÁNCER	MARCADOR	LOCALIZACIÓN	UTILIDAD
Colorrectal	Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Sangre	Pronóstico y respuesta al tratamiento
	Antígeno carbohidrato (CA 19-9)	Sangre	Diagnóstico y pronóstico (junto a CEA)
	Antígeno polipeptídico específico tisular (TPS)	Sangre	Diagnóstico, pronóstico y monitorización de quimioterapia
	Glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG-72)	Sangre	Diagnóstico (junto a CEA)
Pulmón	Exoglicosidasas lisosomales	Sangre y orina	Diagnóstico (potencialmente)
	Gen del receptor de EGF (EGFR)	Tejido tumoral	Orientación hacia terapia con inhibidor EGFR-tirosina quinasa
	Gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK)	Tejido tumoral	Orientación hacia terapia con crizotinib
	CEA	Sangre	Diagnóstico precoz y pronóstico. Quimioterapia adyuvante.
Mama	Fragmento sérico de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1)	Sangre	Pronóstico
	Receptores hormonales (de estrógenos y progesterona)	Tejido tumoral	Pronóstico y orientación hacia terapia hormonal
	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)	Tejido tumoral	Establecer terapia con trastuzumab y quimioterapia basada en antraciclinas
	Urocinasa activadora de plasminógeno (uPA)	Tejido tumoral	Establecer riesgo de recidiva ( quimioterapia adicional)
Próstata	Antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3)	Sangre	Monitorización de terapia. Diagnóstico y pronóstico (junto a CEA). Detección de recidivas.
	Derivados del p2PSA (isoforma del precursor del antígeno prostático específico): %p2PSA e índice de salud prostática	Sangre	Diagnóstico y pronóstico. Evitar biopsias innecesarias.
	Antígeno del cáncer de vejiga (BTA)	Orina	Diagnóstico y vigilancia post-tratamiento
	Proteína del aparato mitótico nuclear (NMP22)	Orina	Vigilancia post-tratamiento
Vejiga	Anormalidades en cromosomas 3, 7, 17 y 9p21	Orina (test UroVysion)	Diagnóstico precoz y vigilancia post-tratamiento
	Antígeno carcinogénico 125 (CA 125)	Sangre	Diagnóstico temprano, pronóstico y monitorización
	Proteína 4 del epidídimo humano (HE4)	Sangre	Diagnóstico y pronóstico (junto a CA 125). Detección de recidivas

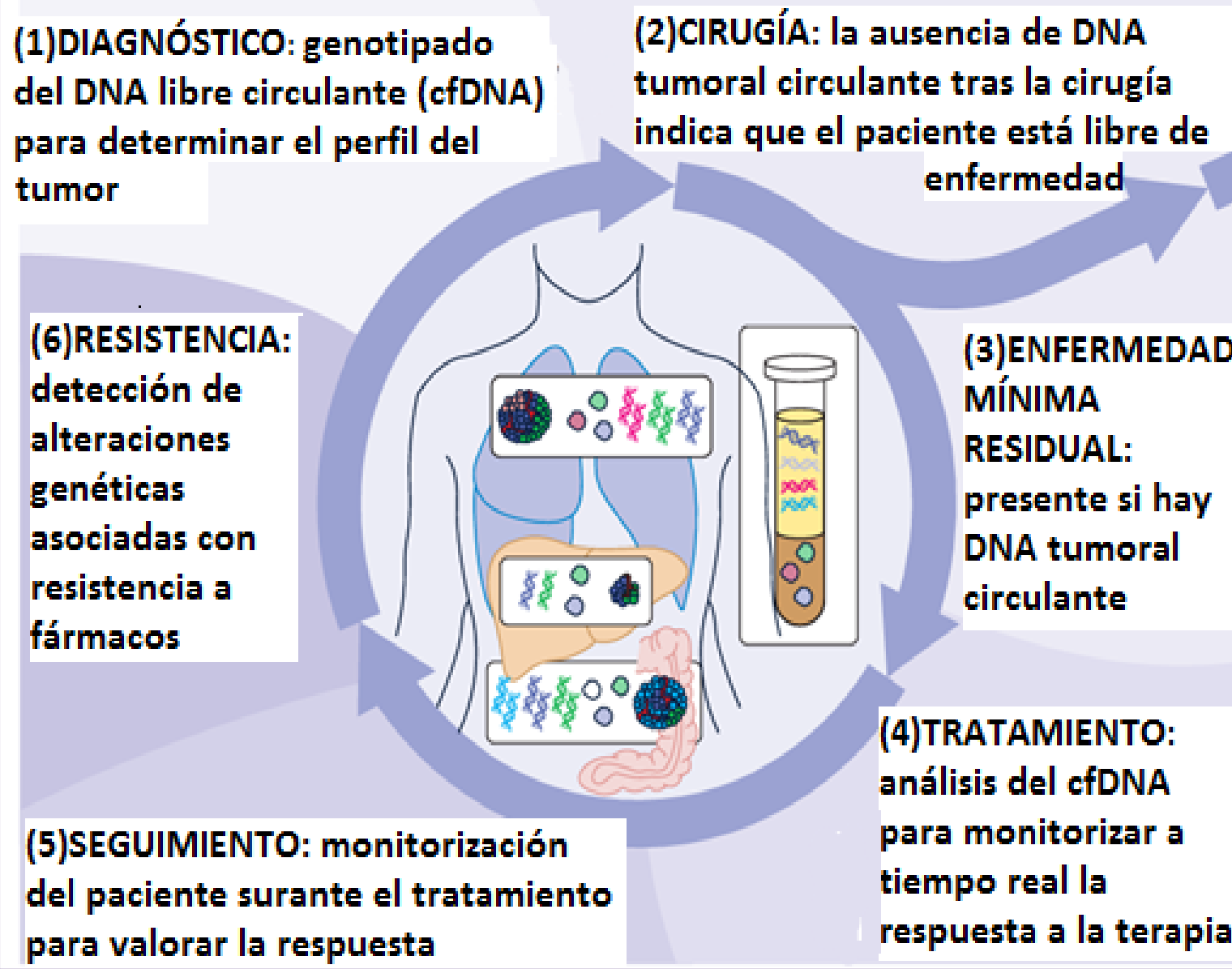


Figura 3. Aplicaciones clínicas del análisis de DNA circulante.

## CONCLUSIONES

1. Actualmente se utilizan múltiples marcadores tumorales, generalmente como apoyo a las técnicas tradicionales.
2. A pesar sus ventajas, presentan limitaciones difíciles de solventar.
3. El empleo de material genético circulante como marcador tumoral podría suponer un importante avance frente al cáncer en el futuro.

Agradecimientos: Se agradece a la Dra. T. Caldes (Hospital Clínico S. Carlos) la información aportada sobre biopsia líquida.

Referencias bibliográficas: (1) Diaz AL and Bardelli A (2014) Liquid biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. Journal of Clin Oncol. 2014; 32:6. (2) R. D. Neal y cols (2015) Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. British Journal of Cancer 112, S92–S107. (3) McShane LM, et al. (2005) Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). British Journal of Cancer (2005)93, 387–391. (4) . Roh MS, et al. (2014) Molecular Pathology of Lung Cancer: Current Status and Future Directions. Tuberc Respir Dis. 2014 Aug; 77(2): 49-54. (5) Huang YQ, et al. (2014) Clinical performance of serum [-2] proPSA derivatives, %p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2014;2(4): 343-350. (6) Dong Y, et al. (2014) MicroRNA Dysregulation as a prognostic Biomarker in Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2014;6:405-422. (7) Banno K, et al. (2014) Application of MicroRNA in Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014:232817